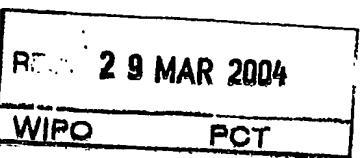




PCT/CH 2004/00175

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

BEST AVAILABLE COPY

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bern, 22. März 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni

• 1 6 3 3 8 0 3 365

$$A \in \mathbb{R}^{n \times n} \quad \text{and} \quad b \in \mathbb{R}^n$$

1. *Leucosia* (L.) *leucostoma* (L.) *leucostoma* (L.) *leucostoma* (L.)

A black and white photograph of a curved, textured surface, possibly a car door or a large container. The surface is covered in a fine, vertical-grained texture. Along the top edge, the word "Siegloburgsche" is printed in a bold, sans-serif font. Below it, the word "Mühle" is also printed in a similar font. Along the bottom edge, the name "Ottmar" is printed. The curve of the object creates a dynamic shape across the frame. In the top right corner, there is a small, solid black circle.

Patentgesuch Nr. 2003 0466/03

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Guanidinderivate.

Patentbewerber:
Axovan Ltd.
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil

Vertreter:
Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 20.03.2003

Voraussichtliche Klassen: A61K, A61P, C07D

Uebertragen an:

Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil
(Inhaber/in)

reg: 10.02.2004

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire Invariable
Esemplare Immutabile

20.03.2003

P1162CH

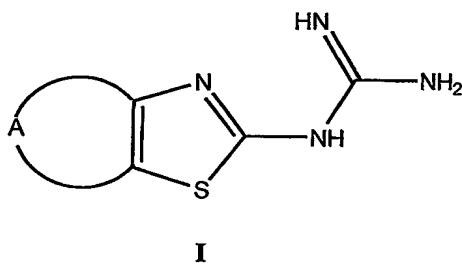
Axovan Ltd.

20.03.2003 / bc

Guanidinderivate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Guanidinderivate der allgemeinen Formel



10

worin

A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines oder mehrere durch $-N(R')-$, $-O-$ oder $S(O)_m$ ersetzt sein können, wobei im Falle mehrerer

15 solcher Atome oder Gruppen diese gleich oder verschieden sein können;

R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet; und

m 0, 1 oder 2 bedeutet;

pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von

20 basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden

Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch

verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen

enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder

25 Solvate davon.

Diese Verbindungen sind neu, mit Ausnahme von N-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-2-yl)guanidin und N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin, und

30 sie zeichnen sich durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie wirken als Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Schmerz,

für die Kontrolle von Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie), von chronischen, akuten, lang andauernden, oder vorübergehenden Schmerzen, wobei diese Schmerzen operativen, traumatischen, oder pathologischen Ursprungs 5 sein können, mit dem Vorteil, Opioidtoleranz und/oder Opioidabhängigkeit zu verhindern. Zudem können die Verbindungen zur Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks sowie des Elektrolyt- und Energiehaushalts eingesetzt 10 werden.

Guanidinderivate der Formel I, welche ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, können als optisch reine Enantiomere, als Mischungen von Enantiomeren, wie zum 15 Beispiel Racemate, oder gegebenenfalls als optisch reine Diastereomere, als Mischungen von Diastereomeren, als diastereomere Racemate oder als Mischungen von diastereomeren Racematen vorliegen.

20 Bereits 1985 wurden Neuropeptid FF (NPFF; H-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂ [99566-27-5]), ein Oktapeptid, und Neuropeptid AF (NPAF; H-Ala-Gly-Glu-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-Phe-Trp-Ser-Leu-Ala-Ala-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂ [99588-52-0]), ein verwandtes Oktadekapeptid, als Neurotransmittoren des 25 zentralen Nervensystems in Rinderhirn entdeckt (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985, 82(22), 7757-61) und ursprünglich als anti-opioide Peptide charakterisiert. Die carboxyterminal amidierten Neuropeptide wurden auf Grund ihrer Reaktivität mit anti-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ Antiserum 30 den FMRFamid-ähnlichen Peptiden zugeordnet. Beide Peptide zeigen schmerzmodulierende Eigenschaften, wobei das Oktapeptid eine höhere Wirksamkeit besitzt. Beide Peptide spielen sowohl bei der opioid-abhängigen Analgesie und der Entwicklung von Toleranz gegenüber Opioiden eine wichtige 35 Rolle (Übersichtsartikel: Roumy and Zajac, Europ. J. Pharm. 1998, 345, 1-11; Panula et al., Prog. Neurobiol. 1996, 48, 461-87). Interessanterweise zeigt NPFF in Tierversuchen, abhängig von der Art der Verabreichung, sowohl anti-opioide

als auch pro-opioide Wirkungen. So kann NPFF die akuten Effekte von Opioiden umkehren und eine gesteigerte Konzentration im Hirn ist möglicherweise verantwortlich für die Entwicklung von Opioid-Toleranz und Abhängigkeit. In 5 Ratten, beispielsweise, erniedrigt die intracerebroventriculare (i.c.v.) Verabreichung von NPFF die nociceptive Schwelle und schwächt die durch Morphin induzierte Analgesie ab. Verabreichen von NPFF an morphin-tolerante Ratten verursacht Symptome von 10 Entzugserscheinungen. Der analgetische Effekt von Morphin in morphin-toleranten Ratten wurde nach i.c.v. Injektion von anti-NPFF IgG wieder hergestellt (Lake et al., Neurosci. Lett. 1991, 132, 29-32). Immunoneutralisieren von NPFF durch intrathecal (i.t.) verabreichte anti-NPFF 15 Antikörper erhöhen die durch endogene und exogene Opioide hervorgerufene Analgesie. Durch direkte Injektion von NPFF oder NPFF-Analoga ins Rückenmark (i.t.) wurde ein pro-opioider Effekt mit einer lang andauernden opioid-ähnlichen Analgesie und verstärkter schmerzlindernder Wirkung von 20 Morphin erhalten (Gouardères et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 237, 73-81; Kontinen and Kalso, Peptides 1995, 16, 973-977).

Weiteren Berichten zufolge scheint NPFF auch in 25 physiologischen Vorgängen wie Insulin-Freisetzung, Regulierung der Nahrungsaufnahme, Gedächtnisfunktionen, Blutdruckregulierung und Elektrolythaushalt eine Rolle zu spielen (Panula et. al., Prog. Neurobiol. 1996, 48, 461-487).

30 In verschiedenen Säugerarten, wie Mensch, Ratte, Maus und Rind, wurde über die Entdeckung eines Genes berichtet, welches als gemeinsames Vorläuferprotein NPFF und NPAF kodiert, von dem die beiden aktiven Peptide schliesslich 35 abgespalten werden (Perry et al., FEBS Lett. 1997, 409, 426-30; Vilim et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55, 804-11). Im Menschen wird das Gen für diesen Vorläufer sowohl peripher in verschiedenen Organen als auch in Regionen des zentralen

480.103

Nervensystems, vor allem im Cerebellum exprimiert (Elshourbagy et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (34), 25965-71), während sich die Expression in Ratten ausschliesslich auf bestimmte Regionen des zentralen

5 Nervensystems wie Hypothalamus, Medulla, und dorsalem Horn des Rückenmarks beschränkt. Auf Grund des Nachweises von NPFF in menschlichem Blutplasma wird vermutet, dass die Peptide peripher zusätzlich für hormonähnliche Wirkungen verantwortlich sind (Sundblom et al., Peptides 1998, 19, 10 1165-70).

In Gewebsproben von Mensch und Ratte wurden zwei G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR), NPFF1 und NPFF2 identifiziert (Bonini et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (50), 39324-31; 15 Kotani et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 138-44), wobei NPFF2 identisch ist zum ursprünglich als orphan beschriebenen Rezeptor HLWAR77 (Elshourbagy et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (34), 25965-71). NPFF1 und NPFF2 konnten als spezifische Rezeptoren mit Affinitäten im 20 nanomolaren und subnanomolaren Bereich für die beiden Neuropeptide FF und AF charakterisiert werden. NPFF bindet an NPFF1 mit einer Bindungskonstante $K_d = 1.13 \text{ nM}$ und an NPFF2 mit $K_d = 0.37 \text{ nM}$. Die Identität von NPFF1 und NPFF2 liegt bei ca. 50%. Der Vergleich der Aminosäuresequenzen 25 mit bekannten GPCRs zeigen eine 30-40%-ige Ähnlichkeit mit humanem Orexin-1, Orexin-2, Neuropeptid Y(NPY) Y2, Cholecystokinin A, NPY Y1, Prolactin-releasing Hormone Rezeptor und NPY Y4. Die Verbreitung von NPFF1 und NPFF2 in verschiedenen Gewebsproben von Mensch und Ratte wurde durch 30 Messen der mRNA mittels RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) bestimmt. NPFF1 wurde dabei vorwiegend im Zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu, wurde NPFF2 vorwiegend im Rückenmark gefunden. Diese Befunde werden durch autoradiografische 35 Methoden unter Verwendung von selektiven NPFF1 und NPFF2 Radioliganden gestützt (Allard et al., Brain Res. 1989, 500, 169-176; Neuroscience 1992, 49, 106-116; Gouardères et al., Neuroscience 2002 115:2 349-61).

Die als NPFF-verwandte Peptide beschriebenen Neuropeptide SF (NPSF, 37 Aminosäuren) und Neuropeptid VF (NPVF, Oktapeptid), beide lokalisiert auf dem sogenannten NPVF-Gen, binden vergleichsweise mit höherer Affinität und Selektivität an den NPFF1 Rezeptor als NPFF und NPAV. Die NPVF-Peptide blockieren ebenfalls die morphin-induzierte Analgesie in akuten und inflammatorischen Schmerzmodellen ausgeprägter als NPFF und unterstreichen die Wichtigkeit des NPVF/FF1 Systems als Teil eines endogenen anti-opioiden Mechanismus (Q. Liu et al., J. Biol. Chem. 2002, 276 (40), 36961).

Das Vorkommen von funktionalen NPFF1 und NPFF2 Rezeptoren in Adipocyten und die Wirkung von NPFF und NPAF auf Schlüsselstellen der Signalübertragung im adiposen Metabolismus deuten darauf hin, dass die beiden Peptide neben ihren ursprünglich Schmerz modulierenden Effekten, zusätzlich einen Einfluss auf Speicherung und Verwendung von Körperenergie haben könnten (I. Lefrère et al., J. Biol. Chem. 2002, 277 (42), 39169).

Das DesaminoTyr-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-NH₂ Peptid wurde als erster, den NPFF Effekten entgegenwirkender NPFF-Rezeptor-Antagonist beschrieben. Nach i.c.v. Injektion, hat dieses Peptid die Entzugserscheinungen bei Morphinabhängigkeit abgeschwächt (Malin et al., Peptides 1991, 12, 1011-1014). Dieses Peptid zeigte aber keinerlei Bioverfügbarkeit im zentralen Nervensystem. Optimierung des Tripeptides Pro-Gln-Arg-NH₂ in einem kombinatorischen Ansatz führten zu Dansyl-Pro-Gln-Arg-NH₂, beziehungsweise Dansyl-Pro-Ser-Arg-NH₂, beide mit verbesserten Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, was nach systemischer Verabreichung in Ratten zu verbesserter antagonistischer Wirkung der von NPFF verursachten anti-opioiden Symptome führte (Prokai et al. J. Med. Chem. 2001, 44, 1623-1626).

Das ursprünglich als NPY Y1 selektiver Rezeptor Antagonist beschriebene Arg-Tyr-amide Peptoid BIBP3226 zeigte eine 10-60-mal höhere Affinität zum humanen- und ratten- NPFF1 Rezeptor als zu den entsprechenden NPFF2 Rezeptoren (Bonini et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (50), 39324-31). Aus einer Serie von Verbindungen, welche vom NPY Y1 selektiven Antagonisten BIP3226 abstammen, wurden selektive hNPFF1 Rezeptor Antagonisten erhalten, die Affinitäten von 40-80 nM zeigen (Mollereau et al., Europ. J. Pharmacol. 10 2002, 45, 245-56).

Die beiden Neuropeptid FF Analoga 1DME ([D-Tyr¹, (Nme) Phe³]NPFF) und Nic-1DME (Nicotinoyl-Pro-1Dme) zeigen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften im 15 Mouse Tail-flick Test, obwohl beide Verbindungen mit vergleichbarer Affinität und Selektivität an NPFF1 und NPFF2 binden. Sowohl 1DME als auch Nic-1DME verstärken nach i.t. und i.p. Gabe die Morphin Analgesie, Nic-1DME aber kann die Morphin induzierte Analgesie nach i.c.v. und i.p. 20 Verabreichung nicht unterdrücken (Quelven et al., Europ. J. Pharmacol. 2002, 449, 91-98).

In WO 02/24192 A1 werden synthetische NPFF Liganden peptidischer Struktur, basierend auf Arginin als zentralem 25 Baustein, beschrieben.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde von keinen nicht-peptidischen oder nicht-peptoiden Neuropeptid FF Rezeptor Antagonisten berichtet. Die in der vorliegenden Erfindung 30 beschriebenen Verbindungen der Formel I sind die ersten potenteren und spezifischen, niedermolekularen Antagonisten von Neuropeptid FF1- Rezeptoren.

Die gängigen Behandlungsmöglichkeiten von chronischem 35 Schmerz basieren auf NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), Cannabinoiden und Opioiden. So binden zum Beispiel Morphinderivate an den μ -opioiden Rezeptor und wirken dadurch schmerzlindernd. Opioidbindung an den μ -

opioiden Rezeptor geht einher mit der Freisetzung von Neuropeptid FF. Basierend auf den oben aufgeführten Tierexperimenten wird vermutet, dass das freigesetzte NPFF den analgetischen Effekt der verabreichten Opioide

5 abschwächt und zu Toleranz gegenüber Opoiden führt. Um bei längeren Behandlungen einen gleichbleibenden schmerzlindernden Effekt zu erhalten, müssen infolge dieser Toleranz zunehmend höhere Opoid-Dosen verabreicht werden, was schliesslich zu ernsthaften Nebenwirkungen führen kann.

10 Wie eingangs schon erwähnt, sind bis heute zwei Neuropeptid FF Rezeptoren bekannt, wobei der NPFF1-Rezeptor hauptsächlich im zentralen Nervensystem und der NPFF2-Rezeptor vornehmlich im Rückenmark lokalisiert ist.

15 Aktivieren der NPFF2-Rezeptoren zeigt eine opioid-ähnliche analgetische Wirkung. Blockieren der NPFF1 Rezeptoren durch einen Antagonisten verhindert die Entwicklung von Toleranz gegenüber Opoiden und erhöht zusätzlich deren Wirkung.

Wie eingangs erwähnt sind die erfindungsgemässen Stoffe mit 20 zwei Ausnahmen neu und zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften aus. Aufgrund ihrer Eigenschaft, die Interaktion von Neuropeptid FF mit dem Neuropeptid FF1-Rezeptor-Subtyp zu blockieren, eignen sich die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren 25 pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester für die Behandlung von Schmerz.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die neuen Stoffe als solche und als therapeutische Wirkstoffe; Verfahren und 30 Zwischenprodukte zu deren Herstellung; Arzneimittel, enthaltend einen der obigen Stoffe; die Herstellung solcher Arzneimittel und die Verwendung der obigen Stoffe sowie von N-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-2-yl)guanidin und N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin zur Vorbeugung und Behandlung von 35 Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie), von chronischen, akuten, lang andauernden, vorübergehenden Schmerzen und von Schmerzen operativen, traumatischen, oder pathologischen

Ursprungs bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

Vor allem ergänzen die erfindungsgemäßen Stoffe die gängigen Behandlungsmethoden von chronischen Schmerzen mit dem Vorteil, die unerwünschte Opioidtoleranz und/oder

5 Abhängigkeit zu verhindern. Zudem können sie zur Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, von Blutdruck sowie von Elektrolyt- und Energiehaushalt eingesetzt werden.

10 Wenn eines oder mehrere der C-Atome in der Kette A in Formel I substituiert ist/sind, dann kann

- eines der C-Atome einen oder zwei (also geminale) gleiche oder verschiedene Substituenten tragen; oder es können

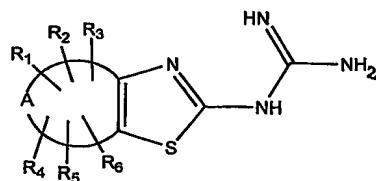
15 - mehrere der C-Atome je einen oder zwei (also geminale) gleiche oder verschiedene Substituenten tragen.

In Formel I kann A zusammen mit dem Thiazolring ein Cyclopentathiazol-, Benzothiazol-, Cycloheptathiazol-,

20 Pyranothiazol-, Thiazolopyridin-, Thiazoloazepin- oder Thiazolooxepangerüst bilden, welches nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält, wie zum Beispiel ein 4,5,6,-Tetrahydrobenzothiazol-, 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-, 5,6-Dihydro-4H-

25 cyclopentathiazol-, 6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-, oder 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepingerüst.

Eine Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die allgemeine Formel



II

30

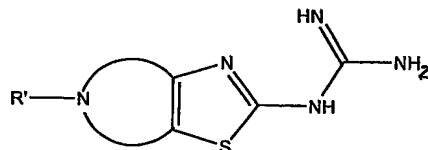
wiedergegeben werden, worin R₁-R₆ Wasserstoff, Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkanoyl, Alkoxyalkylcarbamoyl, Alkoxyalkylthiocarbamoyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkoxycarbonyl-

alkanoyl, Alkylamido, Alkylaminocarbonyl, Alkylarylamino,
Alkylcarbamoyl, Alkyl-thiocarbamoyl, Alkylcarbonyl,
Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkyl-
sulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl,
5 Alkylthio, Alkylsulfonamido, Alkyl-thioalkyl, Alkynyl,
Amino, Aminoalkyl, Aminoalkanoyl, Aminoacyl, Alkylamino,
Alkylaminoalkyl, Alkylaminoalkanoyl, Aminocarbonyl,
Aminocarbonylalkyl, Amino-carbonylalkanoyl,
Alkylaminocarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Aryl,
10 Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Arylalkylamido,
Arylalkanoyl, Arylamido, Arylmino, Aryl-aminocarbonyl,
Arylcarbamoyl, Arylthiocarbamoyl, Aryloxy, Aryloxyalkyl,
Aryloxy-alkanoyl, Aryloxyalkylamino, Aryloxyalkylcarbamoyl,
Aryloxyalkylthiocarbamoyl, Aryloxycarbonyl,
15 Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,
Aryloxycarbonyl-alkylamino, Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl,
Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfinyl,
Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl,
Arylsulfonylalkanoyl, Arylsulfonamido, Arylthio,
20 Arylthioalkyl, Arylthioalkanoyl, Carboxy, Carboxyl,
Carboxyalkyl, Carboxyalkylamido, Cyano, Cyanoalkyl,
Cyanoalkylamido, Cyanoalkanoyl, Cycloalkyl,
Cycloalkylamido, Cycloalkanoyl, Cycloalkylamino,
Cycloalkyl-aminocarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl,
25 Cycloalkyloxycarbonylalkyl, Cycloalkyloxy-
carbonylalkylamido, Cycloalkyloxycarbonylalkanoyl,
Dialkylaminocarbonyl, Dialkyl-aminoalkyl,
Dialkylaminoalkylamido, Dialkylaminoalkanoyl, Diarylamino,
Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl,
30 Haloalkylamido, Haloalkanoyl, Halo-alkylamino,
Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonylalkylamido,
Heteroaryl-aminocarbonyl, Heteroaryloxycarbonylalkyl,
Heteroaryloxycarbonylalkylamido, Hetero-
aryloxycarbonylalkanoyl, Heterocyclyl, Heterocyclylamino,
35 Heterocyclylamido, Hetero-cyclylalkyl,
Heterocyclylalkanoyl, Heterocyclylalkylamino,
Heterocyclylalkylamido, Heteroarylalkyl,
Heteroarylalkanoyl, Heteroarylalkylamino,

Heteroarylalkylamido, Heterocyclalkylaminocarbonyl,
Heterocyclalkoxycarbonylalkyl, Heterocyclalkoxy-
carbonylalkanoyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkylamino,
Heterocyclalkoxycarbonylalkylamido, Hydroxy,
5 Hydroxyalkyl, Hydroxyalkanoyl, Mercapto oder Nitro
bedeuten.

Bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R₁ sind dabei
Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl,
10 tert.-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, oder Phenyl. Wenn R₂-R₆
von Wasserstoff verschieden sind, dann bedeuten sie
vorzugsweise Methyl oder einen anderen niederen Alkylrest.

Eine weitere Untergruppe der erfindungsgemäßen
15 Verbindungen kann durch die allgemeine Formel



III

wiedergegeben werden, worin R' Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl,
Alkinyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkanoyl,
20 Alkylcarbamoyl, Alkoxycarbonylalkyl-carbamoyl,
Alkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Alkylthiocarbamoyl, mono-
oder di- substituiert Aminoalkanoyl, Aryl, Arylalkyl,
Arylalkoxycarbonyl, Arylalkanoyl, Aryl-carbamoyl,
Alkoxyalkanoyl, Alkylsulfonyl, Arylthiocarbamoyl,
25 Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,
Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl, Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl,
Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkanoyl,
Cycloalkylcarbamoyl, Cycloalkyl-thiocarbamoyl,
Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkyloxycarbonylalkyl,
30 Cycloalkyloxy-carbonylalkanoyl,
Cycloalkyloxycarbonylalkylcarbamoyl,
Cycloalkyloxycarbonylalkyl-thiocarbamoyl, Heteroarylalkyl,
Heterocyclalkyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkyl,
Heterocyclalkoxycarbonylalkanoyl,

Heterocyclalkoxycarbonylalkylcarbamoyl,
Heterocyclalkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl,
Heteroaryloxycarbonylalkyl, Hetero-
aryloxycarbonylalkylcarbamoyl oder
5 Heteroaryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl bedeutet.

Dabei bedeutet R' vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl,
Hexyl, 2,2-Dimethylpropionyl, Cyclopropylmethyl, 2-
Cyclohexylethyl, Propinyl, Etyloxycarbonylethyl, Benzyl,
10 n-Butyloxycarbonyl, tert-Butyloxycarbonyl, Benzyloxy-
carbonyl, 3-Methyl-butyryl, Pentanoyl, Phenylacetyl, 2-
Propyl-pantanoyl, Cyclopropan-carbonyl, Isobutyryl, But-3-
enoyl, 2-Methoxy-acetyl, Propane-2-sulfonyl, Butane-1-
sulfonyl, Methansulfonyl, tert-Butyloxycarbonyl-
15 aminopropionyl oder 4-Dimethylamino-butyryl.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind
rac. N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
rac. N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
20 rac. N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
rac. N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
rac. N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin;
rac. N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin; und
25 rac. N-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin.

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind
rac. N-(6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
rac. N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
30 rac. N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin;
N-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;
N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;
rac. N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin, und
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester.

35

Ebenfalls bevorzugte Verbindungen der Formel I sind
N-(6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yl)-guanidin;

N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
N-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäurebutylester;
5 N-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-(5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-[5-(Propane-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
N-(5-Phenylacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäurebenzylester
10 N-(5-Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin; und
N-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin.

Repräsentative Vertreter der Verbindungen der Formel I sind auch

15 N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin;
N-(5-Cyclopropancarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-[5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
N-(5-Isobutyryl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
20 N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin;
3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-propionsäure-ethylester
N-[5-(2-Methoxy-acetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
N-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
25 N-(5-Methanesulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;
N-[5-(3-Methyl-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;
[3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-3-oxo-propyl]-carbaminsäure-tert-
butylester; und
N-[5-(4-Dimethylamino-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin.

30 Der Begriff ``Alkyl``, allein oder in Kombination,
bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten
Kohlenwasserstoffrest von 1-8 C-Atomen. Repräsentative,
aber nicht limitierende Beispiele für Alkyl sind Methyl,
35 Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, i-Butyl (oder
2-Methylpropyl), n-Pentyl, i-Pentyl, i-Amyl, n-Amyl, n-
Hexyl n-Heptyl, n-Octyl und dgl. Der Alkylrest kann einen

oder mehrere Substituenten tragen, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy,

5 Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl,

10 Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocycl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro, und dgl., welche mit

15 irgendeinem Kohlenstoffatom der Alkylgruppe verknüpft sein kann.

Der Begriff ``niederes Alkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen.

20 Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für niederes Alkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl und dgl.

Der Begriff ``Alkenyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest von 2-8 C-Atomen, bei dem mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung ($R_aR_bC=CR_cR_d$) vorliegt. R_a - R_d bezeichnen Substituenten, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und

30 Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, und dgl. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkenyl sind Ethenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Butenyl, 4-Pentenyl, 5-Hexenyl und dgl.

35 Der Begriff ``Alkylendioxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine $-O(CH_2)_nO$ -Gruppe, worin n 1 oder 2 bedeutet, wobei die O-Atome mit zwei benachbarten C-Atomen des Molekülstammgerüsts verbunden sind. Repräsentative,

aber nicht limitierende Beispiele für Alkylendioxy sind Methylendioxy, Ethylendioxy und dgl.

Der Begriff ``Alkynyl'', allein oder in Kombination,
5 bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest von 2-8 C-Atomen, bei dem mindestens eine Kohlenstoff- Kohlenstoff Dreifachbindung ($R_a-C\equiv C-R_b$) vorliegt. R_a und R_b bezeichnen Substituenten, welche voneinander unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und
10 Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, und dgl. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkynyl sind Acetylenyl, 1-Propynyl, 2-Propynyl, 1-Butynyl, 3-Butynyl, 2-Pentynyl, und dgl.

15 Der Begriff ``Alkoxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 2-Propoxy, Butoxy, t-Butoxy, Pentyloxy, und Hexyloxy.

20 Der Begriff ``Alkoxyalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet Alkoxygruppe, die über einen Alkylrest verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxyalkyl sind t-Butoxymethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-Methoxyethyl, und Methoxymethyl.

25 Der Begriff ``Alkoxycarbonyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxycarbonyl sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl und dgl.

30 Der Begriff ``Alkoxycarbonylalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxycarbonylgruppe, die über einen Alkylrest verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkoxycarbonylalkyl sind Methoxycarbonylpropyl, Ethoxycarbonylbutyl, 2-t-Butoxycarbonylethyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylcarbonyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende

5 Beispiele für Alkylcarbonyl sind Acetyl, 1-Oxopropyl, 2,2-Dimethyl-1-oxopropyl, 1-Oxobutyl, 1-Oxopentyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylcarbonylalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylcarbonylgruppe, die

10 verknüpft über eine Alkylgruppe verknüpft ist.

Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonylalkyl sind 2-Oxopropyl, 3,3-Dimethyl-2-oxopropyl, 3-Oxobutyl, 3-Oxopentyl und dgl.

15 Der Begriff ``Alkylcarbonyloxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylcarbonylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylcarbonyloxy sind Acyloxy, Ethylcarbonyloxy, t-Butylcarbonyloxy und dgl.

20

Der Begriff ``Alkylsulfinyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sulfinylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfinyl sind Methylsulfinyl,

25 Ethylsulfinyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylsulfinylalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylsulfinylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfinylalkyl sind Methylsulfinylmethyl, Ethylsulfinylmethyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylsulfonyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfonyl sind Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylsulfonylalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylsulfonylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylsulfonylalkyl sind

5 Methylsulfonylmethyl, Ethylsulfonylmethyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylthio'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, die über eine Thiogruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende

10 Beispiele für Alkylthio sind Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, t-Butylsulfanyl, Hexylsulfanyl und dgl.

Der Begriff ``Alkylthioalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylthiogruppe, die über eine Alkylgruppe

15 verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Alkylthioalkyl sind Methylsulfanyl-methyl, 2-(Ethylsulfanyl)ethyl, und dgl.

Der Begriff ``Amino'', allein oder in Kombination,

20 bezeichnet eine $-NR_eR_f$ Gruppe, wobei R_e und R_f unabhängig unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Acyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Carbamoyl, Ureido, Formyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl und dgl.

25

Der Begriff ``Aminoalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminoalkyl sind Aminomethyl, 2-Aminoethyl, N-30 Benzyl-N-methyl-aminomethyl, Dimethylamino-methyl und dgl.

Der Begriff ``Aminocarbonyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminogruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende

35 Beispiele für Aminocarbonyl sind Dimethylaminocarbonyl, Benzylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl und dgl.

Der Begriff ``Aminocarbonylalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Aminocarbonylgruppe, die über

eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Aminocarbonylalkyl sind 2-Amino-2-oxoethyl, 2-(Benzylamino)-2-oxoethyl, 2-(Methylamino)-2-oxoethyl, 4-Amino-4-oxobutyl, 4-(Dimethylamino)-4-oxobutyl und dgl.

Der Begriff ``Aryl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine aromatische carbocyclische Gruppe, enthaltend mindestens einen aromatischen Ring, zum Beispiel

10 Phenyl oder Biphenyl, oder kondensierte Ringsysteme, in denen mindestens ein Ring aromatisch ist, zum Beispiel 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryl, Fluorenyl und dgl. Die Arylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten tragen, welche voneinander unabhängig

15 ausgewählt sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl,

20 Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano,

25 Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl.

Der Begriff ``Arylalkenyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkenylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Arylalkenyl sind 2-Phenylethenyl, 3-Phenylpropen-2-yl, 2-Naphth-2-ylethenyl und dgl.

35 Der Begriff ``Arylalkoxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkoxygruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende

Beispiele für Arylalkoxy sind 2-Phenylethoxy, 5-
Phenylpentyloxy, 3-Naphth-2-ylpropoxy und dgl.

5 Der Begriff ``Arylalkyl'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Alkylgruppe
verknüpft ist. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder
substituiert sein. Repräsentative, aber nicht limitierende
Beispiele für Arylalkyl sind Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-
Phenylpropyl, 2-Naphth-2-ylethyl und dgl.

10

Der Begriff ``Aryloxy'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine Arylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke
verknüpft ist. Die Arylgruppe kann unsubstituiert oder
substituiert sein. Repräsentative, aber nicht limitierende
15 Beispiele für Aryloxy sind Phenoxy, Naphthoxy, 3-
Bromphenoxy, 4-Chlorophenoxy, 4-Methylphenoxy, 3,4-
Dimethoxyphenoxy und dgl. Die Arylgruppe kann
unsubstituiert oder definitionsgemäß substituiert sein.

20 Der Begriff ``Carbamoyl'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine $-C(O)NR_eR_f$ -Gruppe.

Der Begriff ``Thiocarbamoyl'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine $-C(S)NR_eR_f$ -Gruppe.

25 Der Begriff ``Carbonyl'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine $-C(O)-$ -Gruppe.

30 Der Begriff ``Carboxy'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine $-CO_2H$ -Gruppe.

Der Begriff ``Carboxyalkyl'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine Carboxygruppe, die über eine Alkylgruppe
verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende
35 Beispiele für Carboxyalkyl sind Carboxymethyl, 2-
Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl und dgl.

Der Begriff ``Cyano'', allein oder in Kombination,
bezeichnet eine $-C\equiv N$ -Gruppe.

Der Begriff ``Cyanoalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Cyanogruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Cyanoalkyl sind Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 3-Cyanopropyl und dgl.

Der Begriff ``Cycloalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3-15 Kohlenstoffatomen, der einen oder mehrere Substituenten tragen kann. Die Substituenten sind unabhängig ausgewählt aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro und dgl. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl. In polycyclischen Cycloalkylresten kann einer der ankondensierten Ringe aromatisch sein, wie zum Beispiel 1-Indanyl, 2-Indanyl, Tetrahydronaphthyl und dgl.

Die Begriffe "Cycloalkenyl" und "Cycloalkinyl" bezeichnen cyclische Kohlenwasserstoffreste, welche mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppel- oder -Dreifachbindung enthalten. Diese Reste können, wie die Cycloalkylreste, einen oder mehrere Substituenten tragen.

Der Begriff ``Formyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine -C(O)H-Gruppe.

Der Begriff ``Formylalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Formylgruppe, die über eine Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende

5 Beispiele für Formylalkyl sind Formylmethyl, 2-Formylethyl, und dgl.

Der Begriff ``Halo'' oder ``Halogen'', allein oder in Kombination, bezeichnet Fluor-, Brom-, Chlor-, und Iod.

10

Der Begriff ``Haloalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, in der mindestens ein Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Haloalkyl sind

15 Chloromethyl, 2-Fluoroethyl, Trifluoromethyl, Pentafluoroethyl, 2-Chloro-3-fluoropentyl und dgl.

Der Begriff ``Haloalkoxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkoxygruppe, in der mindestens ein

20 Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Haloalkoxy sind Chloromethoxy, 2-Fluoroethoxy, Trifluoromethoxy, Pentafluoroethoxy und dgl.

25 Der Begriff ``Heterocyclyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet ein monocyclisches, bicyclisches oder polycyclisches Ringsystem mit bis zu 15 Ringatomen, enthaltend mindestens ein Heteroatom unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel, wobei der/die 30 Ring(e) gesättigt, partiell ungesättigt oder ungesättigt bzw. aromatisch sein kann/können. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclyl sind Furyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, 35 Oxazolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrrolinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrofuranyl, Thiadiazolyl,

Thiazolyl, Thiazolinyl, Thiazolidinyl, Thietyl,
Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxothiomorpholinyl, Benzimidazolyl,
Benzothiazolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzofuranyl,
Indolyl, Indolinyl, Isobenzofuranyl, Isobenzothienyl,
5 Isoindolyl, Isoindolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl und
dgl. Die Heterocyclreste können einen oder mehrere
Substituenten tragen, wobei diese unabhängig ausgewählt
sind aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl,
Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl,
10 Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylendioxy,
Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonyl,
Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkynyl,
Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Aryl,
Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Aryloxy,
15 Aryloxycarbonyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylsulfinyl,
Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl,
Arylthio, Arylthioalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano,
Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Formyl, Formylalkyl, Halogen,
Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto,
20 Nitro und dgl.

Der Begriff ``Heteroaryl'', allein oder in Kombination, ist
ein Spezialfall von Heterocyclyl und bezeichnet ein
monocyclisches, bicyclisches oder polycyclisches Ringsystem,
25 worin der bzw. mindestens ein Ring heteroaromatisch ist.

Der Begriff ``Heterocyclalkenyl'', allein oder in
Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, die über
eine Alkenylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber
30 nicht limitierende Beispiele für Heterocyclalkenyl sind
2-Pyrid-3-ylethenyl, 3-Chinolin-3-ylpropen-2-yl, 5-Pyrid-4-
ylpenten-4-yl und dgl.

Der Begriff ``Heterocyclalkoxy'', allein oder in
35 Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, die über
eine Alkoxygruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht
limitierende Beispiele für Heterocyclalkoxy sind 2-Pyrid-

3-ylethoxy, 3-Chinolin-3-ylpropoxy, 5-Pyrid-4-ylpentyloxy und dgl.

Der Begriff ``Heterocyclalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, die über eine definitionsgemäße Alkylgruppe verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocyclalkyl sind 2-Pyrid-3-ylmethyl, 2-Pyrimidin-2-ylpropyl und dgl.

Der Begriff ``Heterocycloxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Heterocyclgruppe, über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Heterocycloxy sind Pyrid-3-yloxy, Chinolin-3-yloxy und dgl.

Die Begriffe "Hydroxy" oder ``Hydroxyl'', allein oder in Kombination, bezeichnen eine -OH Gruppe.

Der Begriff ``Hydroxyalkyl'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, in der mindestens ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist. Repräsentative, aber nicht limitierende Beispiele für Hydroxyalkyl sind Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Ethyl-4-hydroxyheptyl und dgl.

Der Begriff ``Nitro'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine -NO₂-Gruppe.

Der Begriff ``Oxo'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine =O-Gruppe.

Der Begriff ``Oxy'', allein oder in Kombination, bezeichnet eine -O--Gruppe.

Die Begriffe ``Mercapto'' und ``Thiol'' bezeichnet eine -SH-Gruppe.

Die Begriffe ``Thio'', ``Sulfinyl'' und ``Sulfonyl'' bezeichnet eine $-S(O)_n$ -Gruppe mit $n= 0,1$ und 2 .

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können in
5 freier Form, als pharmazeutisch verwendbare
Säureadditionssalze, als pharmazeutisch verwendbare Salze
von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, als
pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder
Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie
10 als Hydrate oder Solvate davon vorliegen. Der Begriff
``pharmazeutisch verwendbare Salze'' bezieht sich auf
solche Salze, welche die biologische Wirkung und
Eigenschaften der freien Basen nicht mindern und welche
nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind.

15 Die Säureadditionssalze werden aus den freien Basen mittels
anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure u. dgl.,
vorzugsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder
20 mittels organischer Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure,
Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure,
Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Salicylsäure,
Citronensäure, Benzoesäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure,
p-Toluolsulfonsäure u. dgl. gebildet.

25 Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten,
können mit anorganischen Basen oder mit organischen Basen
Salze bilden. Bevorzugte Salze mit anorganischen Basen
sind, aber nicht ausschliesslich, Natrium-, Kalium-,
30 Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesiumsalze u. dgl.
Bevorzugte Salze mit organischen Basen sind, aber nicht
ausschliesslich, Salze mit primären, sekundären und
tertiären, gegebenenfalls substituierten Aminen,
einschliesslich alle natürlich vorkommenden substituierten
35 Amine, mit cyclischen Aminen und mit basischen
Ionenaustauschharzen, wie Isopropylamin, Trimethylamin,
Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin,
Lysin, Arginin, N-Ethylpiperidin, Piperidin, Polyamin-Harze

u. dgl. Verbindungen der Formel I, die eine saure Gruppe enthalten, können auch als Zwitterionen vorliegen.

Die Erfindung umfasst auch pharmazeutisch geeignete Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I. "Pharmazeutisch geeignete Ester" bedeutet, dass in Verbindungen der Formel I entsprechende funktionelle Gruppen so zu Estergruppen derivatisiert sind, dass sie *in vivo* wieder in ihre aktive Form zurücktransformiert werden. Einerseits können COOH-Gruppen verestert sein. Beispiele geeigneter derartiger Ester sind die Alkyl- und Aralkylester. Bevorzugte derartige Ester sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylester sowie die (R/S)-1-[(Isopropoxycarbonyl)oxy]ethylester. Besonders bevorzugt sind die Ethylester und die isomeren Butylester. Anderseits können OH-Gruppen verestert sein. Beispiele solcher Verbindungen enthalten physiologisch akzeptable und metabolisch labile Estergruppen, wie Methoxymethylester-, Methylthiomethylester-, Pivaloyloxymethylester- und ähnliche Estergruppen.

Verbindungen der Formel I wurden im folgenden Test auf ihre Affinität für die NPFF Rezeptoren untersucht:

Für Neuropeptid FF Rezeptor- Bindungsstudien geeignete Hamster-Zellen (Chinese Hamster Ovary cells, CHOSP10) welche jeweils den NPFF1 oder NPFF2 Rezeptor produzieren, wurden bei Standard-Zellkulturbedingungen vermehrt. Das Zellkultur-Medium wurde abgesaugt und 5 ml von Puffer A (5 mM Tris pH=7.4, 1 mM MgCl₂) pro 17cm Petrischale zugegeben. Die Zellen wurden von der Zellkulturplatte abgeschabt und in ein 50 ml Falkon-Gefäss transferiert. Danach wurden die Zellen 5 Minuten bei 450 g zentrifugiert, wiederum im Puffer A resuspendiert und 30 Sekunden auf einem Polytron Vortexer gemixt. Nach einer Zentrifugation bei 30'000 g, 20 Minuten, wurde der Überstand verworfen und das Membran-Pellet in 500 µl Puffer C (75 mM Tris PH=7.4, 25 mM MgCl₂, 250 mM Saccharose, 0.1 mM PMSF, 0.1 mM Phenanthrolin)

aufgenommen. Das Membran-Puffer-Gemisch wurde danach in Aliquots aufgeteilt und tiefgefroren. Der Proteingehalt von einem Aliquot wurde nach der Methode von Lowry bestimmt.

5 Der Bindungstest wurde in einem Endvolumen von 250 μ l durchgeführt. 100 μ l Membran-Puffermix entsprechend 35 μ g Proteingehalt wurden mit 95 μ l Bindungs-Puffer (50 mM Tris pH 7.4, 60 mM NaCl, 0.1 % Protease freies BSA, 0.01%NaN₃) gemischt. Nach Zugabe von 5 μ l jeweils einer Konzentration
10 Testsubstanz pro Messpunkt, wurde 0.2 nM ¹²⁵I-Tyr1-NPFF (NEN, NEX381) pro Messpunkt in 50 μ l zugegeben. Nach 90 Minuten Inkubation bei Zimmertemperatur wurden die Proben durch ein GF/C Filter (Millipore (MAHFC1H60)) abgesaugt und der Filter mit eiskaltem Bindungs-Puffer mit 3 mal 300 μ l
15 gewaschen (Packard Filtermate). Nach Zugabe von 55 μ l Microscint 40 (Packard 6013641) Scintillationsflüssigkeit wurden die Messpunkte im gamma-counter (Packard, Top Count NXT) quantifiziert.

20 Nicht-spezifische Bindung wurde in Gegenwart von 1 μ M unmarkiertem Neuropeptid FF ermittelt. Spezifische Bindung ist definiert als die Differenz zwischen totaler und nicht-spezifischer Bindung. IC₅₀ Werte werden definiert als diejenige Konzentration des Antagonisten, welche 50% des
25 ¹²⁵I-markierten Neuropeptids FF verdrängt. Diese Konzentration wird durch lineare Regressions-Analyse nach logit/log-Transformation der Bindungs-Werte ermittelt.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen in der
30 oben beschriebenen Rezeptor-Bindungsstudie IC₅₀ Werte unter 1000 nM, besonders bevorzugte Verbindungen zeigen IC₅₀ Werte unter 100 nM, ganz besonders bevorzugte unter 50 nM.

Die Ergebnisse des im vorstehend beschriebenen biologischen
35 Test gemessenen repräsentativen Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: NPFF1-Rezeptor-Bindung

	5 Verbindung	Binding NPFF-1 IC50 [uM]
10	rac. N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.002
	rac. N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.004
	rac. N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.004
	N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.004
	rac. N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin	0.005
	rac. N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	0.005
15	rac. N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.006
	rac. N-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.007
	rac. N-(6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.01
	rac. N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.01
	rac. N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin	0.011
20	guanidin	
	N-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.023
	N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin	0.05
	rac. N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	0.062
	2-Guanidino-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester	0.07
25		

Wie eingangs erwähnt sind die erfundungsgemässen Verbindungen aufgrund ihrer Fähigkeit, die Neuropeptid FF Rezeptoren zu blockieren, wertvoll zur Behandlung von Schmerz, von Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie) und von chronischen, akuten, lang andauernden oder vorübergehenden Schmerzen, wobei diese Schmerzen operativen, traumatischen, oder pathologischen Ursprungs sein können. Vor allem ergänzen sie die gängigen Behandlungsmethoden von chronischen Schmerzen mit dem Vorteil, die unerwünschte Opioidtoleranz und/oder Opioidabhängigkeit zu verhindern. Zudem können die

Verbindungen zur Regulierung der Insulin-Freisetzung, der Nahrungsaufnahme, von Gedächtnisfunktionen, des Blutdrucks sowie des Elektrolyt- und Energiehaushalts eingesetzt werden.

5

Die erfindungsgemässen Verbindungen können nach allgemein bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in geeignete galenische Darreichungsformen gebracht werden. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten,

10 Lacktabletten, Dragees, Kapseln, Injektionslösungen usw. Zur Herstellung solcher galenischer Darreichungsformen geeignete Exzipientien und Hilfsstoffe sind ebenfalls allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig. Ausser einer oder mehreren erfindungsgemässen Verbindungen können diese 15 Darreichungsformen auch noch weitere pharmakologisch aktive Verbindungen enthalten.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen bzw. der sie enthaltenden Darreichungsformen ist vom behandelnden

20 Arzt den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Im Allgemeinen dürfte eine Tagesdosis von 0.1-20 mg, bevorzugt 0.5-5 mg einer erfindungsgemässen Verbindung pro kg Körpergewicht des Patienten angebracht sein.

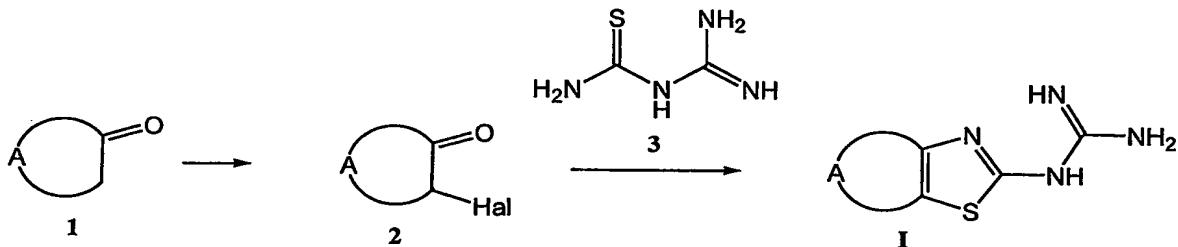
25 Die erfindungsgemässen Guanidinderivate der allgemeinen Formel I, sowie die entsprechenden Ausgangs- und Zwischenprodukte können mittels in der organischen Synthese bekannten Methoden hergestellt und unter Verwenden bekannter Techniken wie Fällen, Chromatographieren, 30 Kristallisieren, präoperative reverse-phase HPLC, usw. isoliert und gereinigt werden. Allfällig erhaltene Stereoisomerengemische, wie Racemate, können nach allgemein üblichen Methoden aufgetrennt werden, bevorzugt durch Chromatographieren an einer chiralen Phase.

35

Die Herstellung der erfindungsgemässen Guanidinderivate erfolgt gemäss dem nachstehenden Schema 1:

Schema 1

5



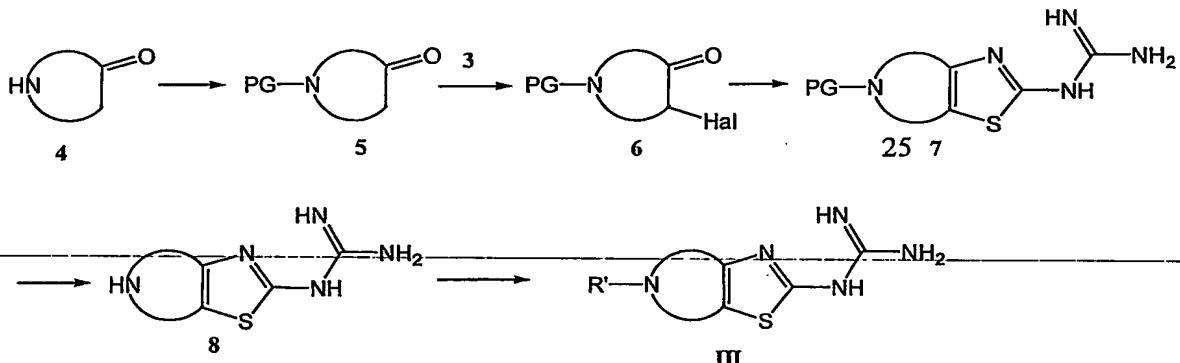
Eine Verbindung der Formel 1, worin das oder die in A allfällig vorhandene(n) Stickstoffatom(e) geschützt ist/sind, wird in α -Stellung zur Carbonylgruppe 10 halogeniert, worauf man die erhaltene Verbindung der Formel 2 mit einem Thioharnstoffderivat, wie 2-Imino-4-thiobiuret der Formel 3, einer Cyclokondensation unterwirft, gegebenenfalls aus der erhaltenen Verbindung die an dem oder den allfällig vorhandenen Stickstoffatom(en) 15 sitzende(n) Schutzgruppe(n) abspaltet, gegebenenfalls diese(s) Stickstoffatom(e) mit einem einen Rest R' abgebenden Mittel entsprechend substituiert und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein pharmazeutisch 20 verwendbares Säureadditionssalz bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base bzw. eine 25 erhaltene Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltende Verbindung in einen pharmazeutisch verwendbaren Ester überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.

Typischerweise wird die Synthese sowohl der erfindungsgemässen Guanidinderivate als auch der entsprechenden Zwischenprodukte in Lösung unter Verwendung 30 eines organischen Lösungsmittels durchgeführt. Einführen und Entfernen von Schutzgruppen erfolgen mit typischen, für

den Fachmann bekannten Methoden (T.W. Greene & P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999). Allgemein können Cycloalkanone (1) mit bekannten Methoden in Position α zur Carbonylgruppe 5 halogeniert werden. Die nachfolgende Cyclokondensation von α -Halo-oxoverbindungen (2) mit einem Thioharnstoffderivat wie z. B. 2-Imino-4-thiobiuret (3) erfolgt in bekannter Art und führt zu den gewünschten Guanidinderivaten I (J. Med. 10 Chem. 1991, 34(3), 914-918; J. Med. Chem. 1994, 37(8), 1189-1199). Generell können heterocyclische Oxoverbindungen (1) in analoger Weise in die entsprechenden Zielverbindungen der Formel I umgesetzt werden. Zu beachten 15 ist dabei, dass eine in A des Ausgangsprodukts vorhandene -NH-Gruppe (vgl. die nachstehende Formel 4) mit einer gängigen Schutzgruppe (PG) versehen werden soll, siehe das nachfolgende Schema 2:

Schema 2

20



35

Die benötigten cyclischen Azaketone der Formel 4 sind teilweise literaturbekannt (Yokoo et al., Bull. Chem. Soc. Japan 1959, 29, 631; Griss et al., DE 2206385, publiziert 10. Februar 1972) oder können analog der Vorstufe für Beispiel 24 hergestellt werden.

40

Halogenieren von 5 und Cyclokondensation von 6 mit 2-Imino-4-thiobiuret (3) zum entsprechend N-geschützten bicyclischen Guanidinothiazol 7 erfolgt unter bekannten

Bedingungen. Nach Abspalten der Schutzgruppe, welche zu 8 führt, werden die eingangs definierten R'-Reste unter bekannten Bedingungen mittels den jeweils entsprechenden R' abgebenden Reagenzien, wie z.B. Alkylhalogenide,

5 Carbonsäurehalogenide oder Anhydride, oder auch Carbonsäuren in Gegenwart von Kupplungsreagenzien und mit Base als Hilfsreagens, Chloroformiaten, Sulfonylhalogeniden, Isocyanaten, Isothiocyanaten u. dgl. zur entsprechenden Verbindung der Formel III umgesetzt.

10

Soweit die Ausgangsprodukte und Zwischenprodukte der in Schemata 1 und 2 enthaltenen Formeln 2, 4, 5, 6, 7 und 8 neu sind, bilden sie ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Neu und damit Gegenstand der Erfindung sind 15 insbesondere 2-Brom-4-propyl-cyclohexanon, 2-Bróm-4-(1,1-dimethyl-propyl)-cyclohexanon, 1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on.

20 Geeignete organische Lösungsmittel sind solche, welche sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen inert verhalten.

Es sind dies bevorzugt Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether; oder Alkohole, zum Beispiel Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, iso-Butanol oder tert-Butanol; oder

25 Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Petroleum-Fraktionen; oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichloromethan, Trichloromethan, Tetrachloromethan, Dichloroethylen, Trichloroethylen oder Chlorobenzol; oder auch Ethylacetat, Triethylamin, Pyridin,

30 Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan.

Ebenfalls können Mischungen der erwähnten Lösungsmittel verwendet werden.

35 Basen, welche für die beschriebenen Prozesse verwendet werden können, sind im allgemeinen anorganische oder organische Basen. Bevorzugt werden Alkalimetallhydroxide, zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid,

Erdalkalimetallhydroxide, zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalimetallcarbonate, wie Calciumcarbonat, oder Alkalimetall- oder

5 Erdalkalimetallalkoxide wie Natrium- oder Kaliummethoxid, Natrium- oder Kaliummethoxid oder Kalium-tert-butoxid, oder organische Amine, z.B. Trialkyl-(C₁-C₆)-amine, wie Triethylamin, oder heterocyclische Amine, wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-

10 Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-piperidin oder N-Methylmorpholin. Es ist auch möglich, Alkalimetalle, wie Natrium, oder deren Hydride, wie Natriumhydrid, zu verwenden. Die erwähnten Basen können, wo dienlich, als

15 säurebindendes Hilfsmittel verwendet werden.

Als Kupplungsreagenzien können dehydratisierende Reagenzien dienen, beispielsweise Carbodiimide, wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen, wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazolium-Verbindungen, wie 2-Ethyl-5-phenyl-isoxazolium-3-sulfonat, oder auch Propanphosphonsäureanhydrid oder iso-Butylchloroformiat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) oder Diphenylphosphoramidat oder Methansulfonylchlorid, wenn angebracht in Gegenwart von Basen, wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin.

30

Die nachfolgenden Beispiele sollen zur Erläuterung der vorliegende Erfindung dienen, diese aber in keiner Weise einschränken. Die erhaltenen Produkte werden in den

35 nachstehenden Tabellen 2 und 3 angegeben.

Beispiel 1

rac. N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-
5 guanidin

Zu einer Lösung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon (5 mmol) in EtOH (10 ml) wurden unter Rühren 2-Imino-4-thiobiuret (5 mmol) zugegeben und während 16 h am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der

10 Rückstand mit EtOAc versetzt und das ausgefallene Produkt durch Abfiltrieren isoliert. t_R 2.75 min. (ein Peak); MS (pos. Ion.) m/z 239.25 $[M+H]^+$, MS (neg. Ion.) m/z 239.25 $[M-H]^-$.

15 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel 1)

Zu einer Lösung von 4-Isopropyl-cyclohexanon (5 mmol) in Diethylether (10 ml) wurde bei Raumtemperatur Brom (5 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das

20 Reaktionsgemisch während 30 min weitergerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumsulfit-Lösung (5 ml) wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Das so als Rohprodukt erhaltene Bromketon wurde ohne 25 weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt mit 2-Imino-4-thiobiuret zur Reaktion gebracht.

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 wurden ausgehend von den entsprechenden α -Bromketonen die Verbindungen gemäss

30 Beispielen 2-18 und 24 in Tabelle 2 hergestellt. Die Bromierung der in den Beispielen 2-18 verwendeten Ketone erfolgte in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben.

35

3-Butylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel 5)

Eine gelbe Lösung von Kupferiodid (6.3 mmol) in Dimethylsulfid (12 ml) wurde auf -50°C gekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von Butyllithium (6.2 mmol) zugetropft und während 5 bis 15 min weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -78°C gekühlt und nachfolgend eine auf -78°C vorgekühlte Lösung von Cyclohex-2-enon (6 mmol), gelöst in Dimethylsulfid (1ml), langsam zugetropft. Nach 1h Rühren bei -78°C wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Das auf Raumtemperatur erwärmte Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether extrahiert, die Ether-Phasen wurden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand in Hexan aufgenommen, die Lösung wurde filtriert und eingedampft. Nach Chromatografieren des Rückstands an Kieselgel mit Ethylacetat/ Hexan 1:4 wurde reines 3-Butylcyclohexanon erhalten (Tetrahedron 1989, 45 (2), 425-434).

20 2-Brom-5-butyl-cyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel 5)
Die Bromierung von 3-Butylcyclohexanon erfolgte in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben.

25 2-tert-Butyl-6-chlorocyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel 7)
Zu einer auf 0°C gekühlte Lösung von Diisopropylamin (5.5 mmol) in trockenem THF wurde tropfenweise N-Butyllithium zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde auf -78°C gekühlt und eine Lösung von 2-tert-Butylcyclohexanon (5 mmol) in trockenem THF (50 ml) eingetragen, gefolgt von der Zugabe von p-Toluolsulfonylchlorid (5 mmol), gelöst ebenfalls in trockenem THF (50 ml). Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 30 min. Rühren über Kieselgel mit Ether als Eluens filtriert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde 2-tert-Butyl-6-

chlorocyclohexanon (760mg) in 81% Ausbeute erhalten (Tet. Lett. 1999, 40(12), 2231-2234).

4,4-Dimethylcyclohexanon (Vorprodukt für Beispiel 11)

5 Eine Lösung von 4,4-Dimethyl-cyclohex-2-enon (3 mmol) in Ethylacetat wurde über Nacht bei Raumtemperatur an Pd/C (0.05 mmol) mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Filtrieren an Celite und nachfolgendes Eindampfen ergab 4,4-Dimethyl-cyclohexanon (355 mg) in 94% Ausbeute (J. Org. 10 Chem. 2001, 66 (3), 733-738).

2-Brom-4,4-dimethylcyclohexanon (Ausgangsprodukt für Beispiel 11)

15 Die Bromierung von 4,4-Dimethylcyclohexanon erfolgte in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben.

N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

(Abspaltung der Schutzgruppe aus dem Produkt gemäss

20 Beispiel 18, 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester)
2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester (9.6 mmol) wurde in einer Lösung von Ethanol (10 ml) und conc. HCl (3.8 ml)
25 suspendiert und während 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren wurde durch Zugabe von Ethylacetat zur klaren Lösung das Produkt ausgefällt. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und anschliessend getrocknet. N-(4,5,6,7-Tetrahydro-
30 thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (1.63 g) wurde rein als Dihydrochlorid-Salz in 62% Ausbeute erhalten.

Beispiel 19

N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-

35 guanidin
Zu einer Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und Cäsiumcarbonat (0.22 mmol) in Dimethylformamid (0.3 ml) wurde 1-Bromhexan

(0.11 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 2M NaOH Lösung (1ml) wurde das Gemisch mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und 5 eingedampft, wobei N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin in reiner Form erhalten wurde.

Analog zu Beispiel 19 wurden die Verbindungen der in 10 Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 20-23 und 25-27 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Alkylhalogeniden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

15 Beispiel 24

N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on mit 2-Iminobiuret zur Titelverbindung 20 umgesetzt.

1-Benzyl-azepan-3-on (Vorprodukt für Beispiel 24)

N-Benzylglycinethylester (1.87 ml) und 5-Bromvaleriansäure-ethylester (1.92 ml) wurden in DMF (100 ml) gelöst und in 25 Gegenwart von Kaliumcarbonat (1.66 g) während 2 Tagen bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequencht, und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die vereinigten organischen Phasen eingedampft und 30 der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Ethylacetat/ Heptan 1:5) chromatografiert. Es wurden 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure in 30% Ausbeute erhalten.

35 Eine Suspension von Kalium tert-Butylat (336 mg) in Toluol (2.5 ml) wurde während 10 min am Rückfluss gekocht, dann wurde 5-(Benzyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-pentansäure (695 mg) in Toluol (1 ml) langsam zur Suspension zugegeben

und nach beendeter Zugabe während 1.5h weitergekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 25% HCl (1 ml) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit 25% HCl (4x 1 ml) gewaschen. Die salzaure wässrige Phase wurde anschliessend während 5h am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 2N Natronlauge basisch (pH 11) gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft, der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel chromatografiert (Ethylacetat/ Heptane 1:5) und ergab die gewünschte Titelverbindung in 45 % Ausbeute (197 mg).

15 1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on (Ausgangsprodukt für Beispiel 24)

Die Bromierung von 1-Benzyl-azepan-3-on erfolgte in analoger Weise wie oben für die Herstellung von 2-Brom-4-isopropyl-cyclohexanon beschrieben.

20 Beispiel 28

N-(Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin-dihydrochlorid (0.1 mmol) in DMF (0.7 mL) wurden Diisopropylethylamin (0.22 mmol) und nachfolgend Pentanoylchlorid (0.11 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch während 16h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2M Natriumhydroxid-Lösung (1 ml) wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergaben nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene reines N-(Pentanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin.

35 Analog zu Beispiel 28 wurden die Verbindungen der in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 30-35 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

mit den entsprechenden Säurechloriden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

Beispiel 29

5 N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin-dihydrochlorid (0.1 mmol) in DMF (0.7 mL) wurden nacheinander

10 Diisopropylethylamin, Vinyllessigsäure (0.11 mmol) und BOP (0.11 mmol) zugegeben. und das Reaktionsgemisch während 16h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2M Natriumhydroxid-Lösung (1 ml) wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergaben nach 15 Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene reines N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin.

Analog zu Beispiel 29 wurden die Verbindungen der in

20 Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 36- 38 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Carbonsäuren ("R'-Reagenzien") in Gegenwart von BOP als Kupplungsreagens durchgeführt.

25 Beispiel 39

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäurebenzylester

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und

30 Diisopropylethylamin (0.22 mmol) in DMF (0.7 ml) wurde Benzylchloroformiat zugegeben und das Gemisch während 3 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert; die vereinigten organischen Phasen ergaben nach Trocknen über Natriumsulfat und vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels reinen 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäurebenzylester.

Analog zu Beispiel 39 wurden die Verbindungen des in Tabelle 3 aufgeführten Beispiels 40 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit Butylchloroformate ("R'-Reagens") hergestellt.

5

Beispiel 41

N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin

Zu einer gerührten Suspension von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin (0.1 mmol) und Diisopropylethylamin (0.22 mmol) in DMF (0.7 ml) wurde Propan-2-sulfonylchlorid zugegeben und das Gemisch während 16 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von 2M NaOH Lösung (1ml) wurde mit Ethylacetat extrahiert; die vereinigten organischen Phasen ergaben nach Trocknen über Natriumsulfat und vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels reines N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin.

20 Analog Beispiel 41 wurden die Verbindungen der in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 42 und 43 durch Reaktion von N-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin mit den entsprechenden Sulfonylchloriden ("R'-Reagenzien") hergestellt.

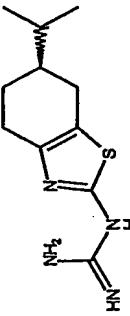
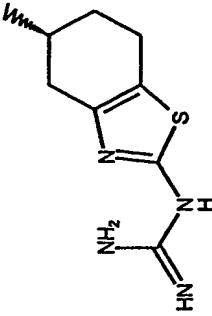
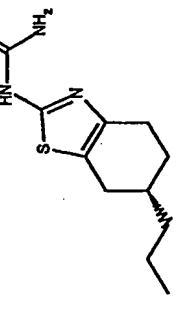
25

Analytische Methode

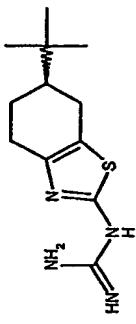
Die hergestellten Verbindungen wurden mittels *reverse-phase* HPLC analysiert, und zwar auf einem Waters Alliance LC, ausgerüstet mit einem MassLynx NT Massenspektrometer an einer GROM-SIL 120 ODS-4 HE HPLC-Kolonne (Teilchengröße 3 μ m, Säulenlänge 30 mm, Durchmesser 2mm) mit einem linearen Gradienten mit Wasser/0.06% Ameisensäure (A) und Acetonitril/0.06% Ameisensäure (B) von 5% auf 95% B in 3 min. mit einer Flussrate von 0.3 ml/min.

35

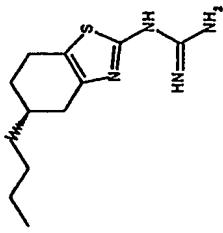
Tabelle 2: Analytische Daten von Beispielen 1-18 und 24

Bsp.	Struktur	Name	Summenformel Molekulargewicht	Ausgangs- produkt	t_R [min]	MS Daten m/z [M+H] $^+$ / [M-H] $^-$
1		N-(6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	C11H18N4S 238.4	4-Isopropyl-cyclohexanon	2.75	239.25/ 237.24
2		N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	C9H14N4S 210.3	3-Methyl-cyclohexanon	2.86	211.25/ 209.26
3		N-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin	C11H18N4S 238.4	4-n-Propyl-cyclohexanon	2.79	239.2/ 237.27

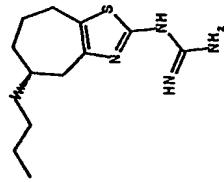
4 N-(6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin C12H20N4S 252.4 4-tert-Butyl-cyclohexanon 3.06 253.28/ 251.36.



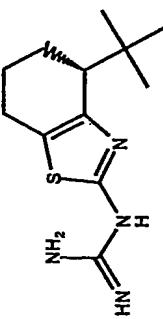
5 N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin C12H20N4S 252.4 3-Butyl-cyclohexanon 3.19 253.31/ 251.32



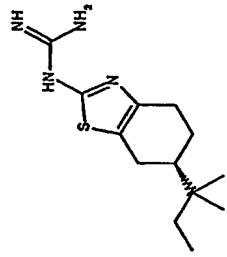
6 N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin C13H22N4S 266.4 3-Butyl-cycloheptanon 3.2 267.35/ 265.36



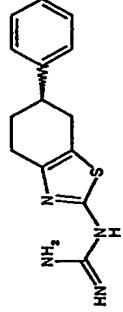
7 N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin C12H20N4S 252.4 2-tert-Butyl-cyclohexanon 3.51 253.37/ 251.45



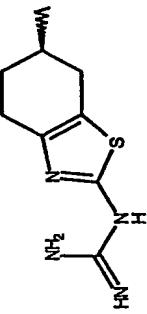
8 N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin C13H22N4S 266.4 4-tert-Amyl-cyclohexanon 2.82 267.24/ 265.36



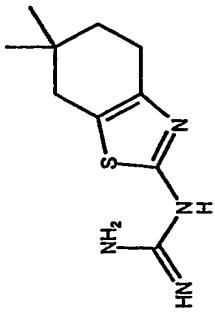
9 N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin C14H16N4S 272.4 4-Phenyl-cyclohexanon 2.74 273.20/ 271.30



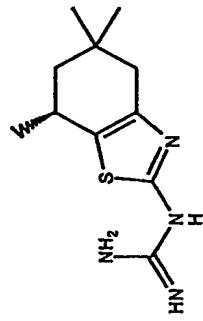
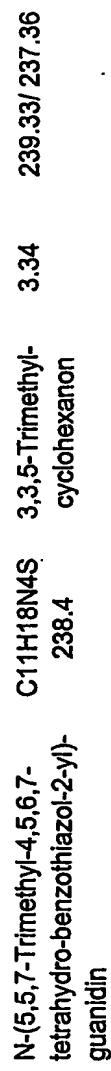
10 N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin C9H14N4S 210.3 4-Methyl-cyclohexanon 2.7 211.24/ 209.19



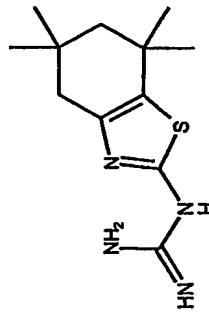
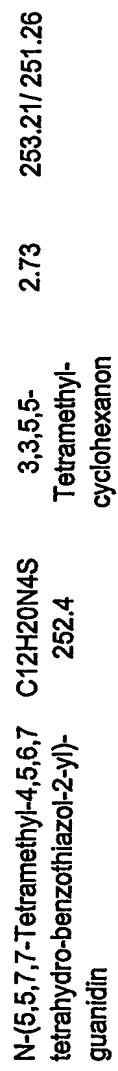
11 N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin C10H16N4S 224.3 4,4-Dimethyl-cyclohexanon 3.28 225.36/ 223.37



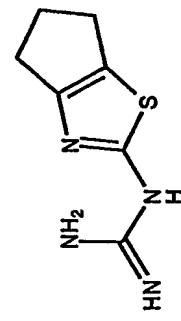
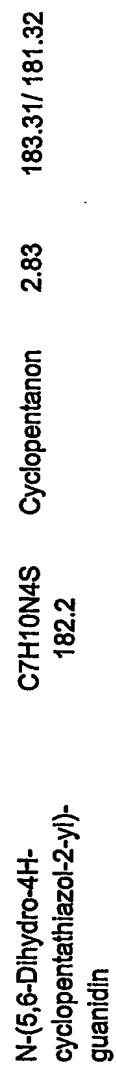
12



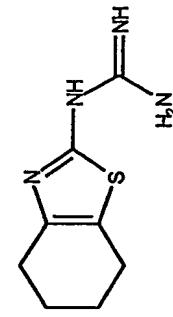
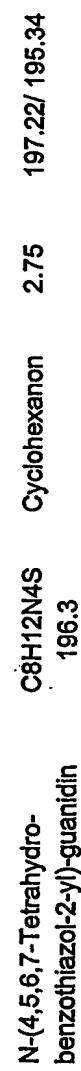
3



14



੫੩

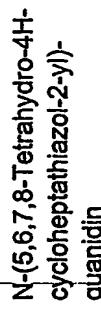


16 N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin

C9H14N4S 210.3

Cycloheptanon 2.89

211.25/ 209.26



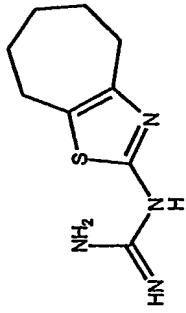
16

17 N-(6,7-Dihydro-4H-pyran-4,3-dithiazol-2-yl)-guanidin

C7H10N4OS 198.2

Tetrahydro-pyran 4-on 1.76

199.27/ 197.31



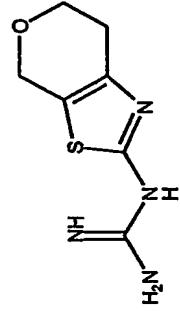
17

18 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester

C12H19N5O2S 297.4

4-Oxopiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester 2.88

298.22/ 296.29



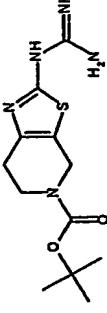
18

24 N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-clazepin-2-yl)-guanidin

C15H19N5S 301.4

Benzylbromid 0.9

302.12/ 300.02



24

Tabelle 3: Analytische Daten von Beispielen 19-23 und 25-43

Bsp.	Struktur	Name	Summenformel Molekular-gewicht	R'-Reagens	t _R [min]	MS Daten m/z [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
19		N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	C ₁₃ H ₂₃ N ₅ S 281.4	1-Bromhexan	0.94	282.18/ 280.33
20		N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin	C ₁₀ H ₁₇ N ₅ S 239.3	1-Brompropan	0.85	240.18/ 238.31
21		N-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ S 307.5	(2-Bromethyl)-cyclohexan	0.95	308.28/ 306.42

22

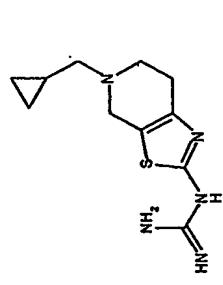
N-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

C11H17N5S
251.3

Brommethyl-cyclopropan

0.86

252.16/ 250.25



23

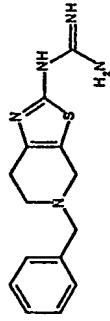
N-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

C14H17N5S
287.4

Benzylbromid

2.67

288.22/ 286.16



25

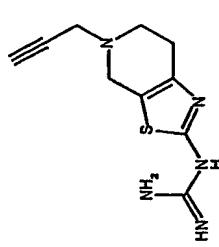
N-(5-Prop-2-ynyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

C10H13N5S
235.3

Propargylbromid

0.83

236.16/ 234.25



26

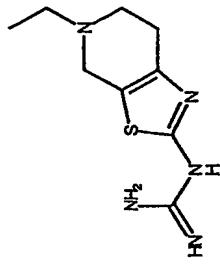
N-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

C9H15N5S
225.3

1-Bromethan

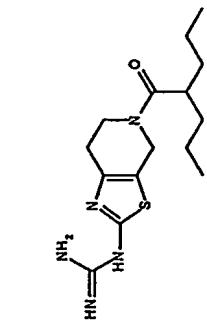
0.86

226.20/ 227.07

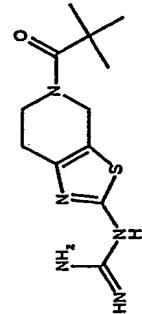




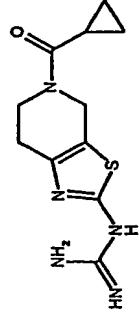
31 N-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin C15H25N5OS 2-Propyl-pentanoyl chlorid 2.56 324.28/ 322.31



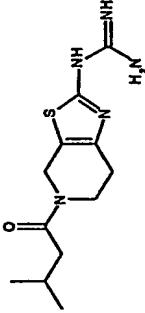
32 N-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin C12H19N5OS 2,2-Dimethyl-propionylchlorid 2.47 282.18/ 280.31

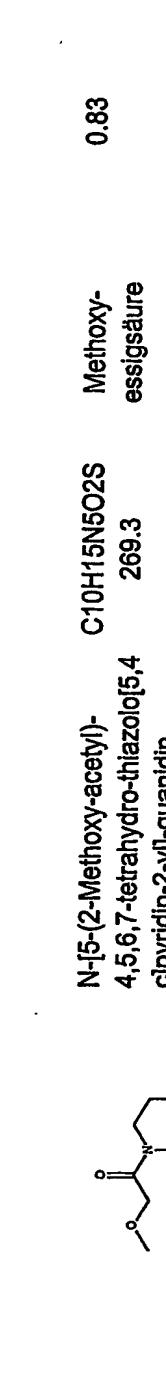
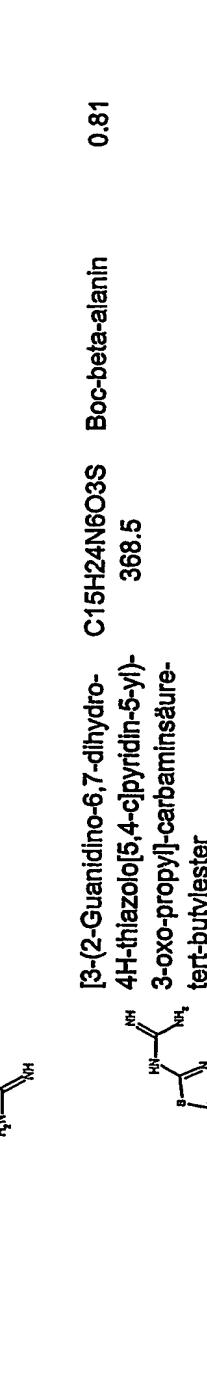
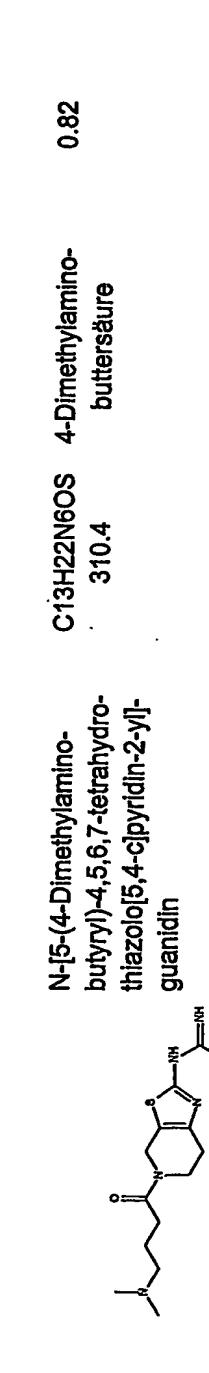


33 N-[5-Cyclopropanecarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin C11H15N5OS Cyclopropanecarbonylchlorid 0.82 266.19/ 264.24

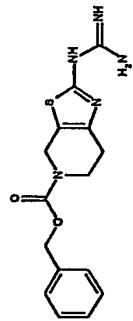


34 N-[5-(3-Methyl-butyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin C12H19N5OS 3-Methyl-butylchlorid 0.83 282.25/ 280.33

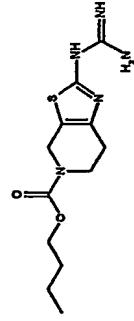


35		C15H17N5OS 315.4	Phenylacetyl Chlorid	2.49	316.15/ 314.25
36		C10H15N5O2S 269.3	Methoxy- essigsäure	0.83	270.20/ 268.34
37		C15H24N6O3S 368.5	Boc-beta-alanin	0.81	369.13/ 367.27
38		C13H22N6OS 310.4	4-Dimethylamino- buttersäure	0.82	311.16/ 309.15

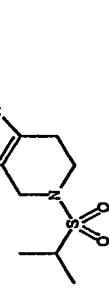
39 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-benzylester C15H17N5O2S 331.4 Benzyl-chloroformat 2.7 332.17/ 330.24



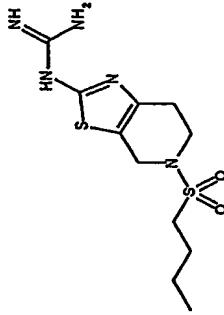
40 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-butyylester C12H19N5O2S 297.4 Butyl-chloroformat 2.67 298.25/ 296.28



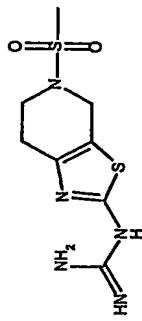
41 N-[5-(Propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin C10H17N5O2S2 303.4 2-Propansulfonyl-chlorid 0.81 304.08/ 302.25



42 N-[5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin C11H19N5O2S2 317.4 1-Butansulfonyl-chlorid 0.84 318.11/ 316.28



N-(5-Methansulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin

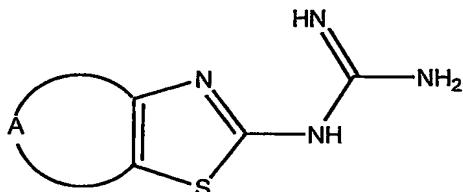


43 C8H13N5O2S2 275.3 Methansulfonyl- 0.83 276.11/274.25

chlorid

Patentansprüche

5 1. Guanidinderivate der allgemeinen Formel



I

worin

10 A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines oder mehrere durch -N(R')-, -O- oder S(O)_m ersetzt sein können, wobei im Falle mehrerer solcher Atome oder Gruppen diese gleich oder verschieden sein können;

15 R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet; und m 0, 1 oder 2 bedeutet; mit Ausnahme von N-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-2-yl)guanidin und N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin;

20 pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen

25 enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin A zusammen mit dem Thiazolring ein Cyclopentathiazol-, Benzothiazol-, Cycloheptathiazol-, Pyranothiazol-, Thiazolopyridin-, Thiazoloazepin- oder Thiazolooxepangerüst bildet, welches nur die beiden Doppelbindungen des Thiazolbausteins enthält.

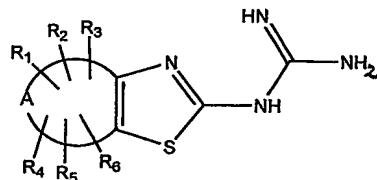
3. Verbindungen gemäss Anspruch 3, worin A zusammen mit dem Thiazolring ein 4,5,6,-Tetrahydrobenzothiazol-, 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-, 5,6-Dihydro-4H-5 cyclopentathiazol-, 6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-, oder 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepingerüst bildet.

4. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin in 10 A

- eines der C-Atome einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten trägt; oder
- mehrere der C-Atome je einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten trägt.

15

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-4 der allgemeinen Formel



II

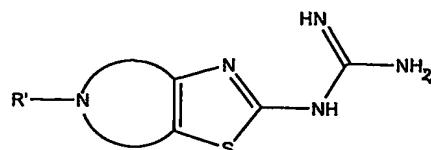
worin R₁-R₆ Wasserstoff, Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, 20 Alkoxyalkyl, Alkoxyalkanoyl, Alkoxyalkylcarbamoyl, Alkoxyalkylthiocarbamoyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkoxycarbonyl-alkanoyl, Alkylamido, Alkylaminocarbonyl, Alkylarylamino, Alkylcarbamoyl, Alkyl-thiocarbamoyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, 25 Alkylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkyl-sulfinylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylthio, Alkylsulfonamido, Alkyl-thioalkyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminoalkanoyl, Aminoacyl, Alkylamino, Alkylaminoalkyl, Alkylaminoalkanoyl, Aminocarbonyl, 30 Aminocarbonylalkyl, Amino-carbonylalkanoyl, Alkylaminocarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyloxy, Arylalkyl, Arylalkylamido, Arylalkanoyl, Arylamido, Arylamino, Aryl-aminocarbonyl, Arylcarbamoyl, Arylthiocarbamoyl, Aryloxy, Aryloxyalkyl,

Aryloxy-alkanoyl, Aryloxyalkylamino, Aryloxyalkylcarbamoyl,
Aryloxyalkylthiocarbamoyl, Aryloxycarbonyl,
Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl,
Aryloxycarbonyl-alkylamino, Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl,
5 Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfinyl,
Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl,
Arylsulfonylalkanoyl, Arylsulfonamido, Arylthio,
Arylthioalkyl, Arylthioalkanoyl, Carboxy, Carboxyl,
Carboxyalkyl, Carboxyalkylamido, Cyano, Cyanoalkyl,
10 Cyanoalkylamido, Cyanoalkanoyl, Cycloalkyl,
Cycloalkylamido, Cycloalkanoyl, Cycloalkylamino,
Cycloalkyl-aminocarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl,
Cycloalkyloxycarbonylalkyl, Cycloalkyloxy-
carbonylalkylamido, Cycloalkyloxycarbonylalkanoyl,
15 Dialkylaminocarbonyl, Dialkyl-aminoalkyl,
Dialkylaminoalkylamido, Dialkylaminoalkanoyl, Diarylamino,
Formyl, Formylalkyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl,
Haloalkylamido, Haloalkanoyl, Halo-alkylamino,
Heteroarylamino, Heteroarylamido, Heterocyclalkylamido,
20 Heteroaryl-aminocarbonyl, Heteroaryloxycarbonylalkyl,
Heteroaryloxycarbonylalkylamido, Hetero-
aryloxycarbonylalkanoyl, Heterocyclyl, Heterocyclylamino,
Heterocyclylamido, Hetero-cyclylalkyl,
Heterocyclalkanoyl, Heterocyclalkylamino,
25 Heterocyclalkylamido, Heteroarylalkyl,
Heteroarylalkanoyl, Heteroarylalkylamino,
Heteroarylalkylamido, Heterocyclalkylaminocarbonyl,
Heterocyclalkoxycarbonylalkyl, Heterocyclalkoxy-
carbonylalkanoyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkylamino,
30 Heterocyclalkoxycarbonylalkylamido, Hydroxy,
Hydroxyalkyl, Hydroxyalkanoyl, Mercapto oder Nitro
bedeuten.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 5, worin R₁ Methyl,
35 Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl,
1,1-Dimethylpropyl oder Phenyl bedeutet.

7. Verbindungen gemäss Anspruch 5 oder 6, worin R₂-R₆, sofern sie von Wasserstoff verschieden sind, Methyl oder einen anderen niederen Alkylrest bedeuten.

5 8. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-4 der allgemeinen Formel



III

worin R' Alkyl, Alkanoyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy-
10 carbonylalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkanoyl, Alkylcarbamoyl, Alkoxycarbonylalkyl-carbamoyl, Alkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Alkylthiocarbamoyl, mono- oder di- substituiert Aminoalkanoyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkoxycarbonyl, Arylalkanoyl, Aryl-carbamoyl,
15 Alkoxyalkanoyl, Alkylsulfonyl, Arylthiocarbamoyl, Aryloxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkanoyl, Aryloxycarbonylalkylcarbamoyl, Aryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkanoyl, Cycloalkylcarbamoyl, Cycloalkyl-thiocarbamoyl,
20 Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkyloxycarbonylalkyl, Cycloalkyloxy-carbonylalkanoyl, Cycloalkyloxycarbonylalkylcarbamoyl, Cycloalkyloxycarbonylalkyl-thiocarbamoyl, Heteroarylalkyl, Heterocyclalkyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkyl,
25 Heterocyclalkoxycarbonylalkanoyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkylcarbamoyl, Heterocyclalkoxycarbonylalkylthiocarbamoyl, Heteroaryloxycarbonylalkyl, Hetero-aryloxycarbonylalkylcarbamoyl oder
30 Heteroaryloxycarbonylalkylthiocarbamoyl bedeutet.

9. Verbindungen gemäss Anspruch 8, worin R' Methyl, Ethyl, Propyl, Hexyl, 2,2-Dimethylpropionyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, Propinyl,

Etyloxycarbonylethyl, Benzyl, n-Butyloxycarbonyl, tert-
Butyloxycarbonyl, Benzyloxy-carbonyl, 3-Methyl-butyryl,
Pantanoyl, Phenylacetyl, 2-Propyl-pantanoyl, Cyclopropan-
carbonyl, Isobutyryl, But-3-enoyl, 2-Methoxy-acetyl,

5 Propane-2-sulfonyl, Butane-1-sulfonyl, Methansulfonyl,
tert-Butyloxycarbonyl-aminopropionyl oder 4-Dimethylamino-
butyryl bedeutet.

10. rac. N-(4-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

10 rac. N-(6-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

rac. N-(5,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

rac. N-(5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

rac. N-(5-Butyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)-guanidin;

15 rac. N-(5-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin; und

rac. N-(6-Propyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin.

11. rac. N-(6-tert-Butyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

rac. N-(6-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

20 rac. N-[6-(1,1-Dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-guanidin;

N-(5,5,7,7-Tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin;

N-(5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-guanidin;

rac. N-(6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-guanidin, und

2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäure-tert-butylester.

25

12. N-(6,7-Dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yl)-guanidin;

N-(5-Hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-[5-(2-Cyclohexyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

N-(5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

30 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäurebutylester;

N-(5-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-(5-Prop-2-inyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-[5-(Propane-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

N-(5-Phenylacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

35 2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonsäurebenzylester

N-(5-Pantanoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-[5-(2-Propyl-pentanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin; und
N-(8H-Indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)-guanidin.

13. N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-guanidin;

5 N-(5-Cyclopropancarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-[5-(Butan-1-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

N-(5-Isobutyryl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

N-(5-But-3-enoyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

10 N-(5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-c]azepin-2-yl)-guanidin;

3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-propionsäure-ethylester

N-[5-(2-Methoxy-acetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

N-(5-Cyclopropylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

N-(5-Methanesulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-guanidin;

15 N-[5-(3-Methyl-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin;

[3-(2-Guanidino-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-3-oxo-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester; und

N-[5-(4-Dimethylamino-butyryl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-guanidin.

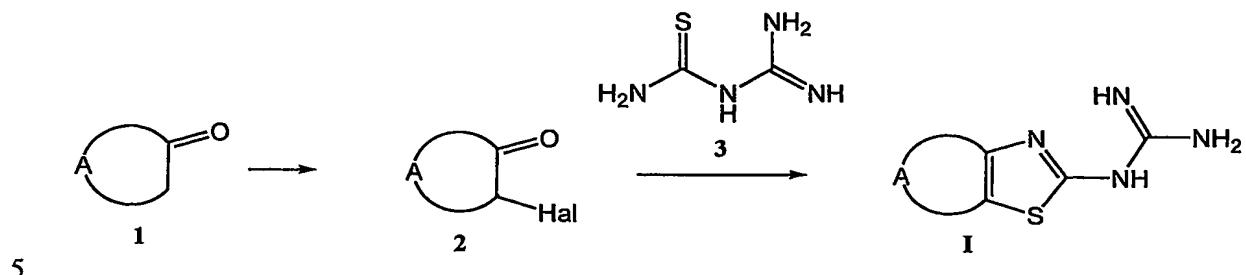
20 14. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-13 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

15. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-13 und einen inerten Träger.

25 16. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-13 sowie von N-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-2-yl)guanidin und N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin als Neuropeptid FF Rezeptor-

30 Antagonisten zur Behandlung von Schmerz und Hyperalgesie bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel 1, worin das oder die in A allfällig vorhandene (n) Stickstoffatom(e) geschützt ist/sind,



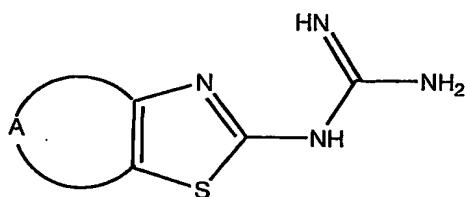
in α -Stellung zur Carbonylgruppe halogeniert, die erhaltene Verbindung der obigen Formel 2 mit 2-Imino-4-thiobiuret der obigen Formel 3 einer Cyclokondensation unterwirft, gegebenenfalls aus der erhaltenen Verbindung die an dem 10 oder den allfällig vorhandenen Stickstoffatom(en) sitzende(n) Schutzgruppe(n) abspaltet, gegebenenfalls diese(s) Stickstoffatom(e) mit einem einen Rest R' abgebenden Mittel entsprechend substituiert und gegebenenfalls eine erhaltene basische Verbindung in ein 15 pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz bzw. eine erhaltene, eine saure Gruppe enthaltende Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base bzw. eine erhaltene Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltende Verbindung in einen pharmazeutisch verwendbaren Ester 20 überführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Hydrat oder Solvat überführt.

18. Verbindungen der in Anspruch 17 definierten Formel 2 , ausgewählt aus
25 2-Brom-4-propyl-cyclohexanon;
2-Brom-4-(1,1-dimethyl-propyl)-cyclohexanon; und
1-Benzyl-4-brom-azepan-3-on.

Zusammenfassung

Guanidinderivate der Formel

5



I

worin

10 A eine Kette von 3-6 gegebenenfalls substituierten C-Atomen bedeutet, wovon eines oder mehrere durch $-N(R')$ -, $-O$ - oder $S(O)_m$ ersetzt sein können, wobei im Falle mehrerer solcher Atome oder Gruppen diese gleich oder verschieden sein können und wobei diese Kette eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann;

15 R' Wasserstoff oder einen Substituenten bedeutet; und $m = 0, 1$ oder 2 bedeutet;

pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von saure Gruppen enthaltenden

20 Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon, sind Neuropeptid FF Rezeptor-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Schmerz und

25 Hyperalgesie.

Sie sind neu, mit Ausnahme von N-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-2-yl)guanidin und N-(5-Propyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)guanidin, und

30 sie können nach allgemein üblichen Methoden hergestellt und zu Arzneimitteln verarbeitet werden.

PC UCH 04/06/175



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox